

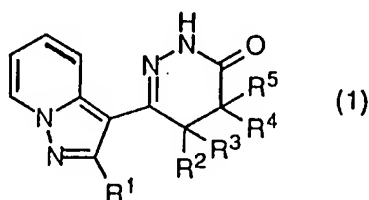
PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 471/04, A61K 31/50	A1	(11) 国際公開番号 WO98/14448  (43) 国際公開日 1998年4月9日(09.04.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03434  (22) 国際出願日 1997年9月26日(26.09.97)  (30) 優先権データ 特願平8/283148 1996年10月4日(04.10.96) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP)  (72) 発明者 ; および  (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 河野靖志(KOUNO, Yasushi)[JP/JP] 〒323 栃木県小山市神島谷1518 Tochigi, (JP) 緒方武信(OGATA, Takenobu)[JP/JP] 〒176 東京都練馬区練馬2-3-5 第二練馬住宅107号 Tokyo, (JP) 栗野勝也(AWANO, Katsuya)[JP/JP] 〒323 栃木県小山市喜沢352-22 Tochigi, (JP) 松澤加代子(MATSUZAWA, Kayoko)[JP/JP] 〒362 埼玉県上尾市原市611-16 Saitama, (JP)	融 太郎(TOORU, Taroh)[JP/JP] 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町丸林578-5 クレッシェンド野木103 Tochigi, (JP)  (74) 代理人 弁理士 箕浦 清(MINOURA, Kiyoshi) 〒101 東京都千代田区神田北乗物町16番地 英ビル Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書	
<p>(54)Title: PYRAZOLOPYRIDYLPYRIDAZINONE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 ピラゾロピリジンピリダジノン誘導体及びその製造法</p> <p>(57) Abstract Novel pyrazolopyridylpyridazinone derivatives characterized by being represented by general formula (1) and pharmacologically acceptable salts thereof, which exhibit a phosphodiesterase inhibiting activity and have a selective potent bronchodilating effect on the respiratory tract; a process for the preparation of them; and bronchodilators containing the same as the active ingredient; wherein R<sup>1</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lower alkyl or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl; and R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lower alkyl or phenyl, or alternatively R<sup>3</sup> and R<sup>5</sup> may be united to form a double bond.</p> <div data-bbox="771 1291 1096 1459"><p>(1)</p></div>		

(57) 要約

本発明はホスホジエステラーゼ阻害作用を有し、気道に選択的で強力な気管支拡張作用を有する新規なピラゾロピリジンピリダジノン誘導体を提供するもので、一般式(1)



[式中、 $R^1$  は炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基を、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、フェニル基を示すか、または、 $R^3$  と  $R^5$  が結合して二重結合を形成しても良い] で表されることを特徴とするピラゾロピリジンピリダジノン誘導体及び薬理学的に許容しうる塩、それらの製造方法並びにそれらを有効成分とする気管支拡張薬に関する。

PCTに基づいて公開される国際出版物のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	CW	ギニアビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ			TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		

## 明 細 書

### ピラゾロピリジンピリダジノン誘導体及びその製造法

#### 技術分野

本発明は、ホスホジエステラーゼ阻害作用を有し、気道に選択的で強力な気管支拡張作用を有する新規なピラゾロピリジンピリダジノン誘導体及びそれらの製造法に関する。

#### 背景技術

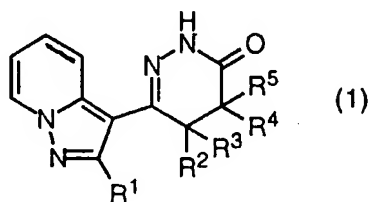
ジヒドロピリダジノン及びピリダジノン基がピラゾロピリジン環の3位に置換した化合物が、特開平2-243689号公報、特開平4-253978号公報に開示されている。しかし、これらの公開特許公報で請求された化合物は、ピラゾロピリジン環の2位置換基はベンゼン誘導体等のアリール基に限定されており、アルキル基である本発明化合物は含まれていない。また、気管支拡張作用を有するピラゾロピリジン誘導体が特開平8-12673号公報に開示されているが、これらで開示された化合物は本発明化合物と全く構造を異にするものである。

細胞内のサイクリックAMPやGMPの上昇によって、気管支拡張作用が引き起こされることが発見されて以来、サイクリックAMPやGMPを分解する酵素、ホスホジエステラーゼの阻害剤が気管支拡張薬として注目されている。ホスホジエステラーゼ阻害剤として一般的な薬物に、テオフィリンが挙げられるが、テオフィリンは標的器官に対する選択性が低い。そのため、テオフィリンを気管支拡張作用を目的に喘息患者等に使用した場合、心拍数増加、嘔吐、中枢作用等の望ましくない作用も頻発する。標的器官である気道に

選択的に作用し、強力なホスホジエステラーゼ阻害作用を介し気管支拡張作用を発現する薬剤の開発は、副作用の少ない理想的な薬剤として強く望まれている。

本発明者らは、ホスホジエステラーゼ阻害活性を有し、気道に選択的で強力な気管支拡張作用を有する化合物について鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られている気管支拡張薬とは構造を異にした新規なピラゾロピリジンピリダジノン誘導体が、安全性も高く、気道に選択的で強力な気管支拡張作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は一般式（１）



〔式中、 $R^1$  は炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基を、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基を示すか、または、 $R^3$  と  $R^5$  が結合して二重結合を形成しても良い〕で表されることを特徴とするピラゾロピリジンピリダジノン誘導体及び薬理学的に許容しうる塩、並びにそれらの少なくとも一種類以上を有効成分とする気管支拡張薬である。

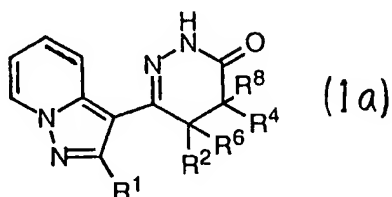
本発明における一般式（１）で表される化合物の薬理学的に許容される塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩のような酸付加塩が挙げられる。

また、本発明の一般式（１）において、「低級アルキル基」とは、

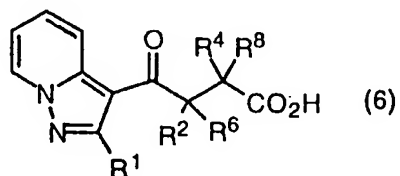
## 3

メチル、エチル、プロピル等、直鎖もしくは分岐した炭素数 1～4 の炭化水素を表し、「シクロアルキル基」とは炭素数 3～6 の環状炭化水素が挙げられる。また、「ハロゲン原子」とは、塩素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。

本発明によれば、上記一般式 (1) で表される化合物のうち、 $R^3$  と  $R^5$  が二重結合を形成していない化合物、即ち一般式 (1a)



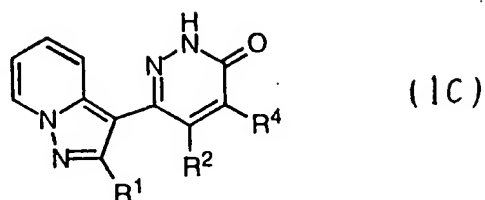
[式中、 $R^1$  は前述の通り、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基を示す] で表される化合物は、下記一般式 (6) で表される化合物にヒドラジンを作用させることによって製造することができる。



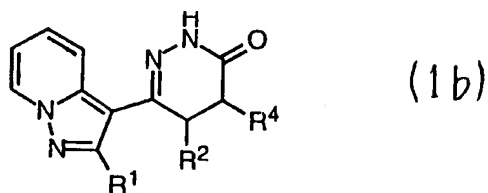
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  は前述の通り]

反応は有機溶媒、例えば、ベンゼン、トルエン、酢酸、エタノール等中で、反応温度としては、室温～溶媒還流温度で行うことができる。この際、反応溶媒としてはエタノール、反応温度は加熱還流温度が好ましい。

また、一般式(1)で $R^3$ と $R^5$ が結合し、二重結合を形成した化合物、即ち一般式(1c)



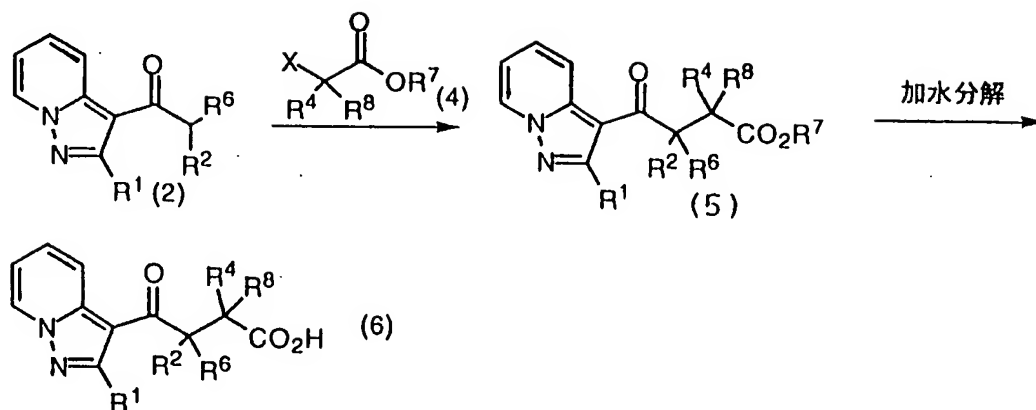
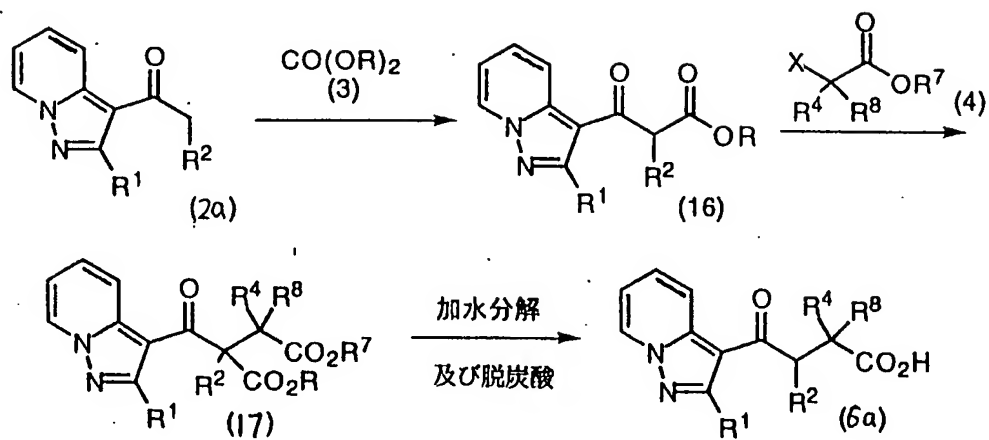
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ は前述の通り]で表される化合物は一般式(1b)



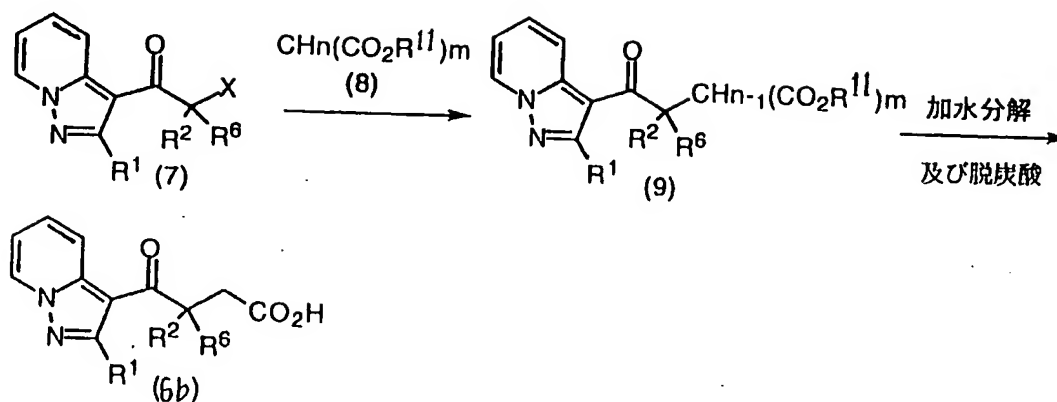
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ は前述の通り]で表される化合物を酸化することによって製造することができる。

反応は酢酸溶媒中、臭素を作用させることによって行うのが好ましく、反応温度は50～60℃で行うのが好ましい。

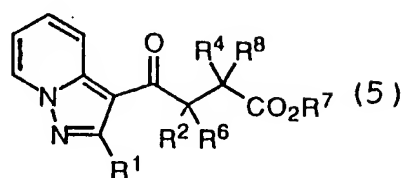
上記一般式(6)で表される化合物は、下記3つの経路によって製造することができる。

合成経路 1合成経路 2

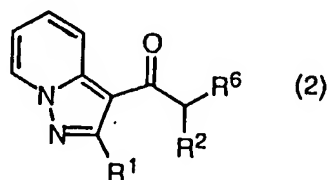
## 合成経路 3



合成経路 1 で一般式 (5)

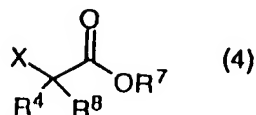


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  は前述の通り、 $R^7$  は炭素数 1 ~ 3 の低級アルキル基を示す] で表される化合物は、一般式 (2) で表される化合物を一般式 (4) で表される化合物と反応させることによって製造することができる。





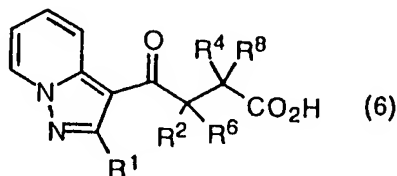
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  は前述の通り]



[式中、Xはハロゲン原子を示し、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  は前述の通り]

反応は、カリウムt-ブトキシド、水素化カリウム等の無機塩基、好ましくは水素化ナトリウムの存在下、反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、好ましくはジメチルホルムアミドを用い、反応温度は特に限定されないが、0℃～溶媒還流温度で行うことが好ましい。

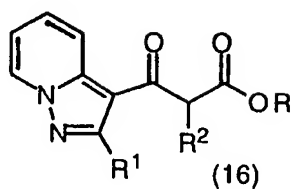
合成経路1で一般式(6)



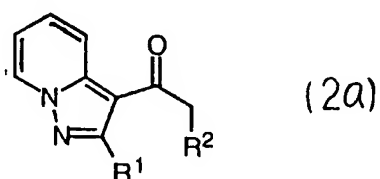
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  は前述の通り] で表される化合物は、上記一般式(5)で表される化合物を加水分解することによって製造することができる。

加水分解は、酸触媒の場合、塩酸、臭化水素酸を用いて80～120℃に加熱して行うのが好ましい。また、アルカリ触媒の場合、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液を用い、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒や、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、室温下で行うのが好ましい。

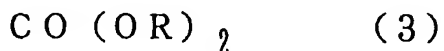
合成経路 2 で一般式 (16)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は前述の通り、 $R$  は炭素数 1 ～ 3 の低級アルキル基を示す] で表される化合物は、下記一般式 (2a) で表される化合物を一般式 (3) で表される化合物と反応させることによって製造することができる。



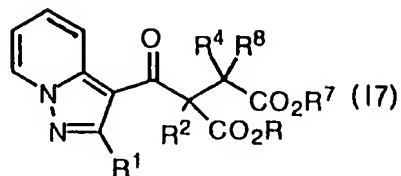
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は前述の通り]



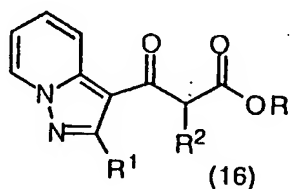
[式中、 $R$  は前述の通り]

反応は、カリウムt-ブトキシド、水素化カリウム等の無機塩基、好ましくは水素化ナトリウムの存在下、一般式 (3) の化合物を溶媒量用い、反応温度としては加熱還流下に行うのが好ましい。

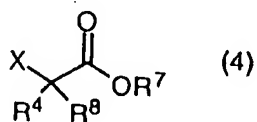
合成経路 2 で一般式 (17)



[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> は前述の通り] で表される化合物は、一般式 (16) で表される化合物を一般式 (4) で表される化合物と反応させることによって製造することができる。



[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は前述の通り]



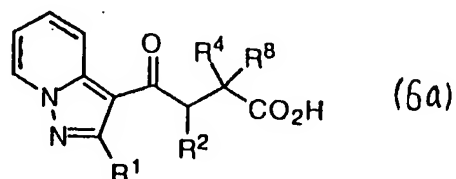
[式中、X、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> は前述の通り]

反応は炭酸カリウム、カリウムt-ブトキシド、水素化カリウム等の無機塩基、好ましくは水素化ナトリウムの存在下、反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、好ましくはジメチルホルムアミドを用い、反応温度は

## 10

特に限定されないが、0℃～溶媒還流温度で行うことが好ましい。

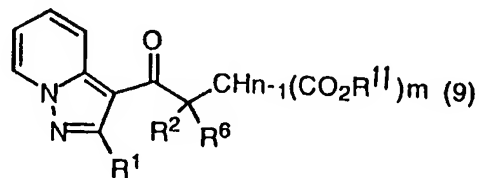
合成経路2で一般式(6a)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^8$  は前述の通り] で表される化合物は、上記一般式(17)で表される化合物を加水分解及び脱炭酸することによって製造することができる。

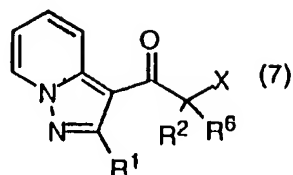
加水分解及び脱炭酸は、酸触媒の場合、塩酸または臭化水素酸を用いて80～120℃に加熱して行うのが好ましい。また、アルカリ触媒の場合、水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウム水溶液を用い、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒や、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、室温下で行うのが好ましい。

合成経路3で一般式(9)

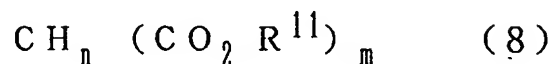


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  は前述の通り、 $R^{11}$ は炭素数1～3の低級アルキル基を、(n, m)は(1, 3)及び(2, 2)の整数の組合せを示す] で表される化合物は、一般式(7)で表される化合

物を、一般式（８）で表される化合物と反応させることによって製造することができる。



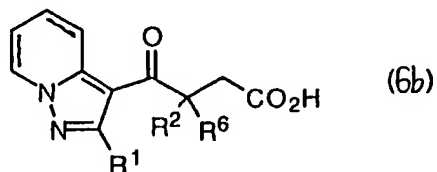
[式中、X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  は前述の通り]



[式中、(n, m) の組合せ、 $R^{11}$  は前述の通り]

反応は炭酸カリウム、カリウムt-ブトキシド、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド等の無機塩基、好ましくは水素化ナトリウムの存在下、反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、エタノール、好ましくはジメチルホルムアミドを用い、反応温度は特に限定されないが、0℃～溶媒還流温度で行うことが好ましい。

合成経路 3 で一般式（6b）



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  は前述の通り] で表される化合物は、上

## 12

記一般式(9)で表される化合物を加水分解及び脱炭酸することによって製造することができる。

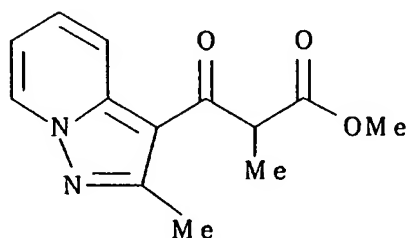
加水分解及び脱炭酸は、酸触媒の場合、塩酸または臭化水素酸を用いて80～120℃に加熱して行うのが好ましい。また、アルカリ触媒の場合、水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウム水溶液を用い、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒や、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、室温下で行うのが好ましい。

### 発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。また、本発明化合物は、ジヒドロピリダジノン環の4位、5位に不斉炭素を持つ場合に光学異性体が存在するが、これらもすべて包含するものである。

#### 実施例1

2-メチル-3-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルエステル



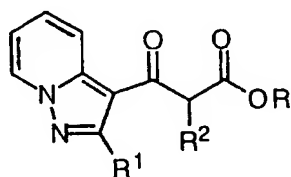
2-メチル-3-プロピオニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(5.28 g)を炭酸ジメチル(100 ml)に溶解し、水素化ナトリウム(3.37 g)を加え、8時間加熱還流した。氷浴にて冷却下、酢酸を加え、ついで水で希釈後塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫

酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3～1：1）にて精製した。目的物（5.13 g）を黄色油状物として得た。

### 実施例 2-9

実施例 1 と同様にして下記化合物を得た（表 1）。

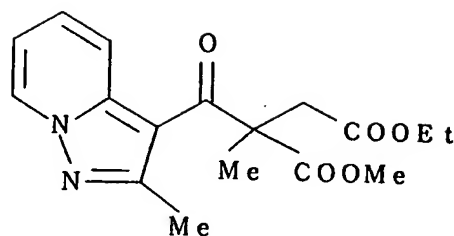
[表 1]



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	Yield (%)	性 状
2	Me	Et	Me	91	淡黄色油状物
3	Et	Me	Me	93	淡黄色油状物
4	Pr	Me	Me	54	黄色油状物
5	i-Pr	H	Me	94	淡黄色粉末
6	i-Pr	Me	Me	91	褐色油状物
7	i-Pr	Et	Me	87	黄色油状物
8	cyclo-Pr	Me	Me	46	褐色油状物

### 実施例 9

4-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）  
-3-メトキシカルボニル-3-メチル-4-オキソ酪酸エチルエ  
ステル

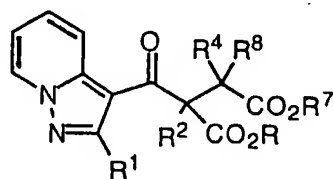


実施例 1 の化合物 (5.13 g) を DMF (70ml) に溶解し、水素化ナトリウム (1.00 g) を加え室温にて 1 時間攪拌した。氷浴にて冷却し、2-ブロモ酢酸エチル (2.77ml) を加え 18 時間室温に昇温するまで攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈後エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) にて精製した。目的物 (4.63 g) を黄色油状物として得た。

#### 実施例 10-16

実施例 2 ~ 8 の化合物を原料として、2-ブロモ酢酸エチル、または 2-ブロモ酢酸メチル、または 2-ブロモプロピオン酸メチルを用い、実施例 9 と同様に行い下記化合物を得た (表 2)。

[表 2]

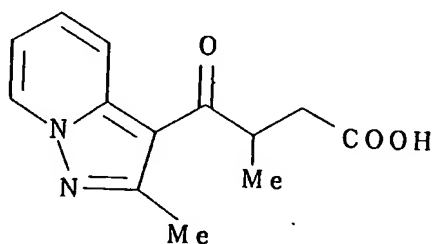




実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R	Yield (%)	性 状
10	Me	Et	H	Me	H	Me	78	黄色油状物
11	Et	Me	H	Et	H	Me	70	淡黄色油状物
12	Pr	Me	H	Et	H	Me	85	黄色油状物
13	i-Pr	H	Me	Me	H	Me	77	淡黄色油状物
14	i-Pr	Me	H	Et	H	Me	69	淡黄色油状物
15	i-Pr	Et	H	Et	H	Me	69	黄色油状物
16	cyclo-Pr	Me	H	Et	H	Me	37	黄色油状物

### 実施例17

4-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-メチル-4-オキシ酪酸

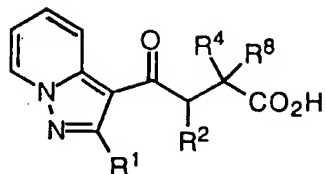


実施例9の化合物(4.63g)を47%臭化水素酸(50ml)に溶解し、1時間加熱還流した。氷水にあけ、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 塩化メチレン:エタノール=10:1)にて精製した。目的物(2.76g)を紫色粉末として得た。

実施例18-24

実施例17と同様に行い下記化合物を得た（表3）。

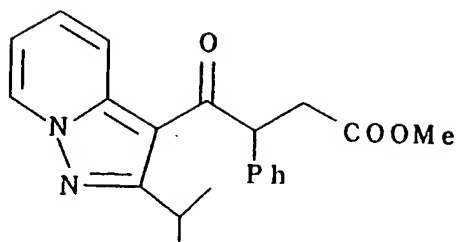
[表3]



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>8</sup>	Yield (%)	性 状
18	Me	Et	H	H	80	褐色アモルファス
19	Et	Me	H	H	90	褐色アモルファス
20	Pr	Me	H	H	58	淡黄色アモルファス
21	i-Pr	H	Me	H	99	淡桃色粉末
22	i-Pr	Me	H	H	53	無色粉末
23	i-Pr	Et	H	H	65	淡黄色アモルファス
24	cyclo-Pr	Me	H	H	60	褐色アモルファス

実施例25

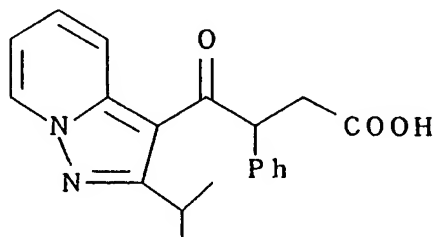
4-(2-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-フェニル-4-オキソ酪酸メチルエステル



2-イソプロピル-3-フェナシルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(1.90 g)をDMF(30ml)に溶解し、水素化ナトリウム(0.35 g)を加え室温にて、0.5時間攪拌した。2-ブロモ酢酸メチル(1.36 g)を加え3時間室温にて攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈後エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)にて精製した。目的物(1.58 g)を黄色油状物として得た。

#### 実施例26

4-(2-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3-フェニル-4-オキソ酪酸

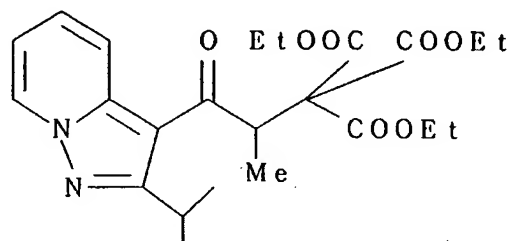


実施例25の化合物(1.58 g)をエタノール(15ml)に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、ついで10%塩酸を加えpH3とし、塩化

メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、目的物 (1.50 g) を無色粉末として得た。

### 実施例27

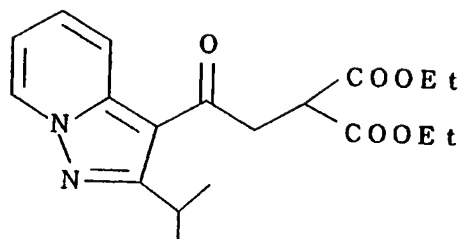
2, 2-ジエトキシカルボニル-4-(2-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)-3-メチル-4-オキソ酪酸エチルエステル



トリエトキシカルボニルメタン (1.53 g) を DMF (20 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (0.28 g) を加え室温にて 0.5 時間撹拌した。3-(2-ブロモプロピオニル)-2-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (1.77 g) を加え、1 時間室温にて撹拌後、80~100℃にてさらに 7 時間加熱撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水で希釈後エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) にて精製した。目的物 (0.67 g) を黄色油状物として得た。

### 実施例28

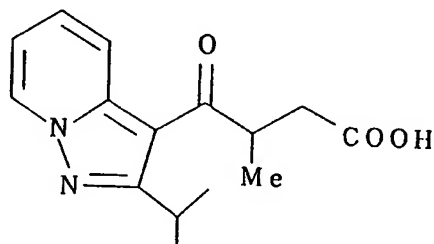
2-エトキシカルボニル-4-(2-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸エチルエステル



エタノール（4 ml）に、ナトリウム（0.10 g）を溶解し、室温にてマロン酸ジエチル（0.71 g）を加えた。50℃にて20分攪拌後、3-（2-ブロモアセチル）-2-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン（1.06 g）のエタノール（6 ml）溶液を加え、80℃にて75分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：3）にて精製した。目的物（0.44 g）を淡黄色粉末として得た。

#### 実施例29

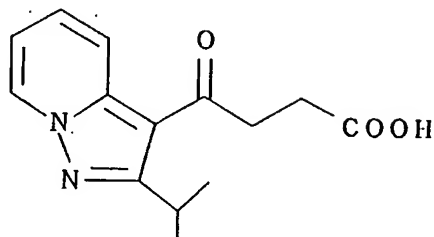
4-（2-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）-3-メチル-4-オキソ酪酸



実施例27の化合物（0.67 g）を用い実施例17と同様に行い、実施例21と同一化合物（0.31 g）を淡黄色アモルファスとして得た。

実施例30

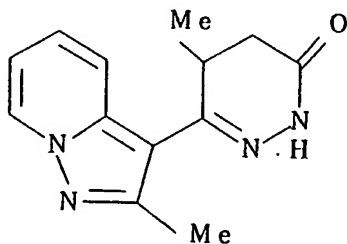
4-(2-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸



実施例28の化合物(0.72 g)を用い実施例17と同様に行い、目的化合物(0.52 g)を無色粉末として得た。

実施例31

6-(2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン



実施例17の化合物(2.76 g)とヒドラジン1水和物(0.90 g)をエタノール(30ml)に溶解し、3時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒塩化メチレン:エタノール=10:1)にて精製した。目的物(2.04 g)を無色粉末として得た。このものはイソプロピルエーテルから再結晶すると、無色プリズム晶が得られた。融点 146~147℃

元素分析値 (%) :  $C_{13}H_{14}N_4O$  として

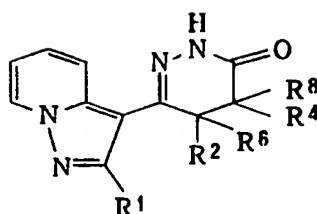
	C	H	N
計算値	: 64.45	5.82	23.12
実測値	: 64.28	5.87	22.84

実施例32-40

実施例31と同様に行い下記化合物を得た (表4)。

22

[表4]



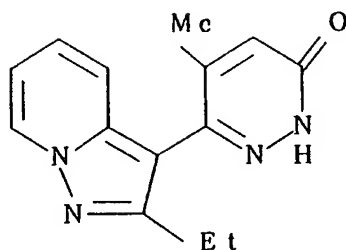
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>8</sup>	Yield(%)	融点(℃) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値 C, H, N
32	Me	Et	H	H	H	80	138~140 <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O 65.61 6.29 21.86 65.70 6.31 21.72
33	Et	Me	H	H	H	79	131~132 <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O 65.61 6.29 21.86 65.74 6.22 21.85
34	Pr	Me	H	H	H	66	141~142 <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O 66.65 6.71 20.73 66.43 6.64 20.50
35	<i>i</i> -Pr	H	H	H	H	86	213.5~215.5 EtOH	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O 65.61 6.29 21.86 65.33 6.31 21.70
36	<i>i</i> -Pr	Me	H	H	H	50	119~122 <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O 66.65 6.71 20.73 66.54 6.73 20.67
37	<i>i</i> -Pr	Et	H	H	H	77	147 <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O 67.58 7.09 19.70 67.47 7.05 19.62
38	<i>i</i> -Pr	Ph	H	H	H	55	192~193 <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O 71.49 6.12 16.67 71.81 6.25 16.27 但し 1/5 H <sub>2</sub> O 付加物
39	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	H	86	207~208 EtOH	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O 66.65 6.71 20.73 66.65 6.58 20.74
40	cyclo-Pr	Me	H	H	H	79	134 <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O 67.15 6.01 20.88 67.31 6.07 20.85

差替え用紙 (規則26)



実施例41

6 - (2 - エチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル)  
- 5 - メチル - 3 (2H) - ピリダジノン



実施例36の化合物 (1.00 g) を酢酸 (30ml) に溶解し、65℃にて  
攪拌下、臭素 (0.22ml) を加え 0.5時間攪拌した。反応液を水にあ  
け塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム  
水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留  
去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩  
化メチレン : エタノール = 15 : 1) にて精製した。目的物 (0.69 g)  
を淡紫色粉末として得た。このものは酢酸エチルから再結晶すると、  
淡紫色プリズム晶が得られた。融点 216 ~ 217℃

元素分析値 (%) : C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O として

C            H            N

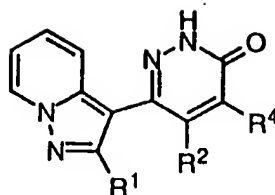
計算値    : 66.13    5.55    22.03

実測値    : 65.96    5.49    21.90

実施例42-43

実施例41と同様に行い下記化合物を得た (表5)。

[表5]



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Yield(%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)	元素分析値 計算値/実測値
42	i-Pr	H	Me	71	216~217 AcOEt	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O 67.15 6.01 20.88 66.95 5.97 20.82
43	i-Pr	H	H	73	225 AcOEt	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O 65.66 5.59 21.88 65.43 5.56 21.64 但し 1/10 H <sub>2</sub> O 付加物

#### 実施例44

(-) - 6 - (2-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) - ピリダジノン及び (+) - 6 - (2-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) - ピリダジノン

実施例36の化合物 (1.31g) を65mlのエタノールとヘキサンの混液 (1 : 4) に溶解し、この溶液をHPLCにて自動分取した (光学分割カラム: Chiralcell OD ダイセル化学工業製、移動層ヘキサン: イソプロパノール = 9 : 1、注入量1ml、流速24ml/min、検出波長 293nm)。得られた各フラクションの化合物をジイソプロピルエーテルで再結晶し、前部流出フラクションより (-) 体 530mg、後部流出フラクションより (+) 体 560mgをいずれも無色粉末とし

て得た。

(-) 体 融点 164~165°C、旋光度  $[\alpha]_D^{34} - 179$  (C = 0.24, CHCl<sub>3</sub>)

元素分析値 (%) : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O として

	C	H	N
--	---	---	---

計算値 : 66.66    6.71    20.73

実測値 : 66.50    6.64    20.67

(+) 体 融点 164~165°C、旋光度  $[\alpha]_D^{34} + 179$  (C = 0.24, CHCl<sub>3</sub>)

元素分析値 (%) : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O として

	C	H	N
--	---	---	---

計算値 : 66.66    6.71    20.73

実測値 : 66.26    6.75    20.48

### 実験例

#### ホスホジエステラーゼ阻害活性の測定

モルモットの気道および心臓からNicholson らの方法 (Br. J. Pharmacol., 97, 889-897 (1989)) に準じてホスホジエステラーゼを含む分画を抽出し、酵素液として用いた。ホスホジエステラーゼ阻害活性の測定は、酵素反応 (Thompsonら、Biochemistry, 10, 311-316 (1971)) の結果残存するサイクリックAMP (cAMP) またはサイクリックGMP (cGMP) をエンザイムイムノアッセイ (EIA) により定量 (Lindenら、J. Immunol. Methods., 151, 209-216 (1992)) することにより行った。

#### 1) 酵素反応

Thompsonらの方法に準じて行った。酵素液を試験管にとり基質として1 μM のcAMPまたはcGMPを添加した。30°Cにて60分間反応させた後、沸騰浴中に試験管を2分間入れてホスホジエステラ

## 26

ーゼを不活化、反応を停止した。被験化合物は基質と同時に試験管に添加した。

## 2) E I Aによる定量

酵素液による分解を受けずに残存した c A M P または c G M P を、c A M P 定量用または c G M P 定量用の E I A キット（アマシヤム社製、England）を用いて定量し、酵素反応を 50% 抑制するのに必要な被験物質量を  $I C_{50}$  として求めた結果を表 6 に示す。

[表 6]

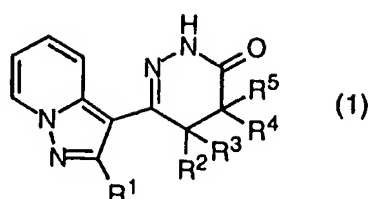
	$I C_{50}(\mu g/ml)$						
	気道				心臓		
	II	III	IV	V	I	II	III
実施例 36	>30	4	5	0.1	>30	>30	5

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は気道由来のホスホジエステラーゼ、特にホスホジエステラーゼ V に対して選択的に抑制効果を示す。

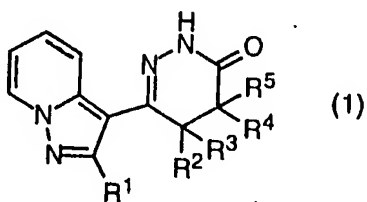
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)



〔式中、 $R^1$  は炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基を、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基を示すか、または、 $R^3$  と  $R^5$  が結合して二重結合を形成しても良い〕で表されることを特徴とするピラゾロピリジンピリダジノン誘導体及び薬理的に許容しうる塩。

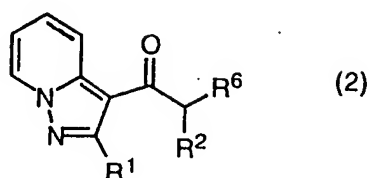
## 2. 一般式 (1)



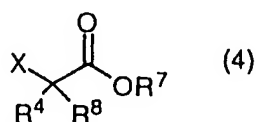
〔式中、 $R^1$  は炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基を、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基を示すか、または、 $R^3$  と  $R^5$  が結合して二重結合を形成しても良い〕で表されることを特徴とするピラゾロピリジンピリダジノン誘導体及び薬

理学的に許容しうる塩の少なくとも一種類以上を有効成分とする気管支拡張薬。

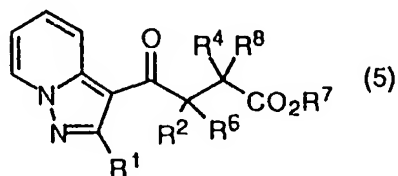
### 3. 一般式(2)



[式中、 $R^1$  は炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基を、 $R^2$ 、 $R^6$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、フェニル基を示す] で表される化合物に一般式(4)

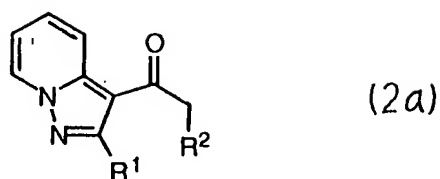


[式中、 $R^4$ 、 $R^8$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、フェニル基を、 $R^7$  は炭素数1～3の低級アルキル基を、Xはハロゲン原子を示す] で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(5)

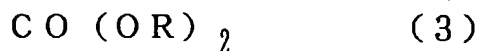


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  は前述の通り] で表される化合物の製造方法。

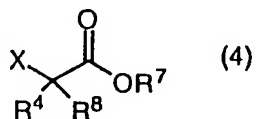
#### 4. 一般式 (2 a)



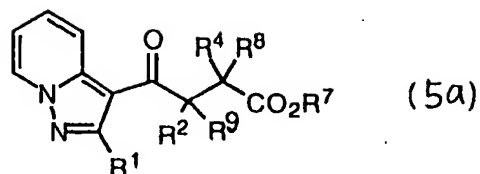
[式中、 $R^1$  は炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、炭素数 3 ～ 6 のシクロアルキル基を、 $R^2$  は水素原子、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、フェニル基を示す] で表される化合物に一般式 (3)



[式中、R は炭素数 1 ～ 3 の低級アルキル基を示す] で表される化合物を反応させた後、一般式 (4)

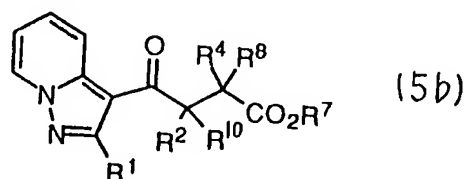


[式中、 $R^4$ 、 $R^8$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、フェニル基を、 $R^7$  は炭素数 1 ～ 3 の低級アルキル基を、X はハロゲン原子を示す] で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (5 a)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  は前述の通り、 $R^9$  は炭素数 1～3 の低級アルコキシカルボニル基を示す〕で表される化合物の製造方法。

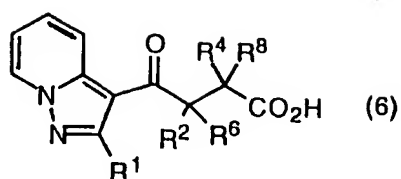
#### 5. 一般式 (5b)



〔式中、 $R^1$  は炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基を、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^8$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基を、 $R^7$  は炭素数 1～3 の低級アルキル基を、 $R^{10}$  は水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基、炭素数 1～3 の低級アルコキシカルボニル基を示す〕で表される化合物を加水分解し、必要ならば脱炭酸することを特徴とする一般式 (6)

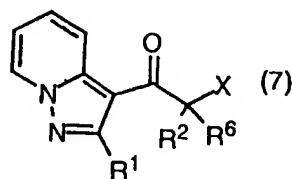


31

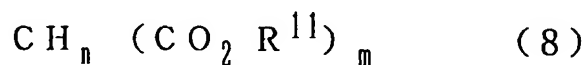


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^8$  は前述の通り、 $R^6$  は水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基を示す] で表される化合物の製造方法。

#### 6. 一般式 (7)

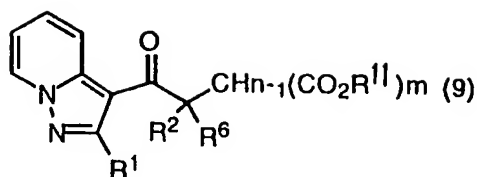


[式中、 $R^1$  は炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基を、 $R^2$ 、 $R^6$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基を、X はハロゲン原子を示す] で表される化合物に一般式 (8)



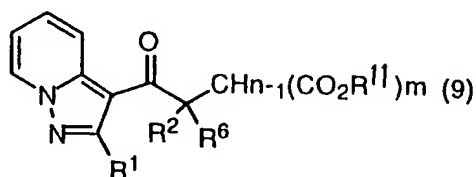
[式中、 $R^{11}$  は炭素数 1～3 の低級アルキル基を、(n, m) は (1, 3) 及び (2, 2) の整数の組合せを示す] で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (9)

32

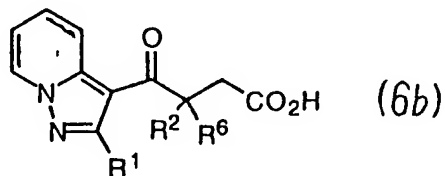


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^{11}$ 、 $n$ 、 $m$ は前述の通り]で表される化合物の製造方法。

#### 7. 一般式(9)

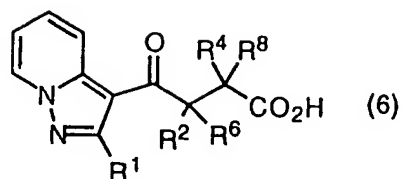


[式中、 $R^1$ は炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基を、 $R^2$ 、 $R^6$ は同一又は異なって、水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、フェニル基を、 $R^{11}$ は炭素数1～3の低級アルキル基を、( $n$ 、 $m$ )は(1, 3)及び(2, 2)の整数の組合せを示す]で表される化合物を加水分解及び脱炭酸することを特徴とする一般式(6b)

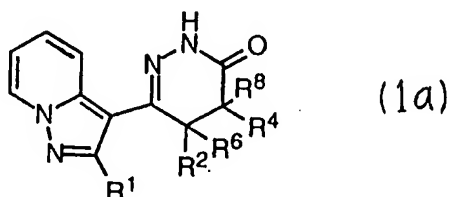


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  は前述の通り] で表される化合物の製造方法。

# 8. 一般式 (6)

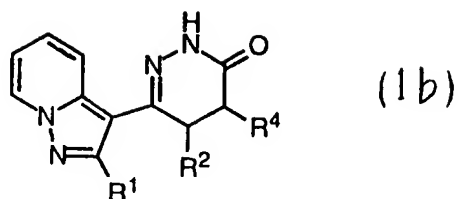


[式中、 $R^1$  は炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基を、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基を示す] で表される化合物をヒドラジンと反応させることを特徴とする一般式 (1a)

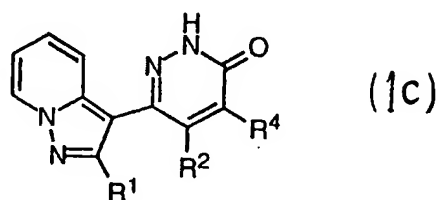


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  は前述の通り] で表される化合物の製造方法。

## 9. 一般式 (1b)



[式中、 $R^1$  は炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基を、 $R^2$ 、 $R^4$  は同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基を示す] で表される化合物を酸化することを特徴とする一般式 (1c)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  は前述の通り] で表される化合物の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03434

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. Cl <sup>6</sup> C07D471/04, A61K31/50		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl <sup>6</sup> C07D471/04, A61K31/50		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI/L (QUESTEL)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 2-243689, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), September 27, 1990 (27. 09. 90),	1, 2
A	Claims; page 9, lower right column, lines 8, 9, 16, 17 & EP, 379979, A1 & US, 4985444, A & AU, 9048696, A & CA, 2008263, A	3 - 9
Y	JP, 4-253978, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), September 9, 1992 (09. 09. 92),	1, 2
A	Claims; page 5, column 8, line 47; page 6, column 9, line 7 & EP, 467248, A1 & US, 5204346, A & AU, 9180468, A & CA, 2047283, A	3 - 9
Y	JP, 5-58913, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), March 9, 1993 (09. 03. 93),	1, 2
A	Claim 3; Par. Nos. (0003), (0131) & EP, 497258, A2 & US, 5338743, A & CA, 2060138, A	3 - 9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
December 4, 1997 (04. 12. 97)		December 16, 1997 (16. 12. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/03434

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D 471/04, A61K 31/50

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D 471/04, A61K 31/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI/L (QUESTEL)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 2-243689, A (藤沢薬品工業株式会社), 27, 9月, 1990 (27.09.90), 特許請求の範囲, 第9頁, 右下欄, 第8-9行,	1, 2
A	第16-17行 & EP, 379979, A1 & US, 4985444, A & AU, 9048696, A & CA, 2008263, A	3-9
Y	JP, 4-253978, A (藤沢薬品工業株式会社), 9, 9月, 1992 (09.09.92), 特許請求の範囲, 第5頁, 第8欄, 第47行, 第6頁,	1, 2
A	第9欄, 第7行 & EP, 467248, A1 & US, 5204346, A & AU, 9180468, A & CA, 2047283, A	3-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.12.97

国際調査報告の発送日

16.12.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高原 慎太郎

4C 9053

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 5-58913, A (藤沢薬品工業株式会社), 9, 3月, 1993 (09.03.93), 請求項3, 段落【0003】, 段落【0131】	1, 2
A	& EP, 497258, A2 & US, 5338743, A & CA, 2060138, A	3-9